

eRed Folder : [First Hit](#)[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#)

L12: Entry 2 of 3

File: JPAB

Sep 6, 2002

PUB-NO: JP02002249432A
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 2002249432 A
TITLE: COMBINED AGENT

PUBN-DATE: September 6, 2002

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

DOI, TAKAYUKI

HASHIMOTO, TADATOSHI

KAMO, IZUMI

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

TAKEDA CHEM IND LTD

APPL-NO: JP2001390486

APPL-DATE: December 21, 2001

PRIORITY-DATE: 2000JP-391013 (December 22, 2000)

INT-CL (IPC): A61K 31/4353; A61K 31/216; A61K 31/4375; A61K 31/551; A61K 45/00;
A61K 45/06 ; A61P 1/06; A61P 1/08; A61P 7/12; A61P 11/00; A61P 11/06; A61P 11/14;
A61P 19/02; A61P 25/04; A61P 25/18; A61P 25/22; A61P 25/24; A61P 29/00; A61P 43/00;
C07D 471/14

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a medicine which can be widely applicable to diseases such as thumuria, incontinence, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dolor, cough, hypersensitivity enteropathy, vomiting, depression, anxiety, manic-depressive psychosis and schizophrenia.

SOLUTION: The medicine comprises a combination of an NK-1 receptor antagonist, an NK-2 receptor antagonist and/or an anticholinergic agent. The medicine is effective as a preventive or a curative for thumuria, incontinence, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dolor, cough, hypersensitivity enteropathy, vomiting, depression, anxiety, manic-depressive psychosis and schizophrenia. In particular, the medicine comprises a combination of a compound represented by formula (1) [wherein, each symbol in the formula is defined in the description], its salt or its prodrug, an NK-2 receptor antagonist, and/or an anticholinergic agent.

COPYRIGHT: (C)2002, JPO

[Previous Doc](#)

[Next Doc](#)

[Go to Doc#](#)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許公開番号
特開2002-249432A
(P2002-249432A)

(43) 公開日 平成14年9月6日 (2002.9.6)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テラコード [®] (参考)
A 6 1 K 31/4353		A 6 1 K 31/4353	4 C 0 6 5
31/216		31/216	4 C 0 8 4
31/4375		31/4375	4 C 0 8 6
31/551		31/551	4 C 2 0 6
45/00		45/00	
審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 38 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2001-390486 (P2001-390486)	(71) 出願人	000002334 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道徳町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成13年12月21日 (2001.12.21)	(72) 発明者	土居 孝行 大阪府和泉市鶴山台1丁目10番地25号
(31) 優先権主張番号	特願2000-391013 (P2000-391013)	(72) 発明者	橋本 忠俊 大阪府茨木市港木町6番26-1301
(32) 優先日	平成12年12月22日 (2000.12.22)	(72) 発明者	加茂 泉 兵庫県尼崎市西昆陽2丁目8-1-306
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 併用剤

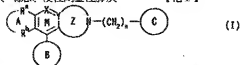
(57) 【要約】

【課題】 本発明は、頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病、精神分裂病などの疾患に対して広く適用できる医薬を提供すること。

【解決手段】 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患

患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤として有用な、NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストおよび/または抗コリン剤とを組み合わせてなる医薬を提供する。さらに詳細には、式

【化1】

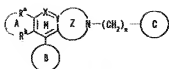


【式中の名記号の定義は明細書中に記載されるのとおりである】で表される化合物もしくはその塩またはそのアロ

ドラッグとNK-2受容体アンタゴニストおよび/または抗コリン剤とを組み合わせてなる医薬を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式



*【化1】

〔式中、M環は、部分構造 $-X-CH_2-Y-$ として $-N=CH_2-$, $-CO-N<$ または $-CS-N<$ を有する複素環；

R^aおよびR^bは共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって酸素原子またはM環における置換基；A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；Z環は置換されていてもよい複素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(1)もしくはその塩またはそのプロドラッグとNK-2受容体アンタゴニストとを組み合わせてなる医薬。

【請求項2】 化合物(1)が①(9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 12-ジオキソ-5-フェニル[1, 4]ジアゼピン[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン、②(9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ[1, 4]ジアゼピン[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン、③(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン、④(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン、⑤(9R)-7-[3, 5-ジメトキシベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジンまたは⑥(9R)-7-[3, 5-ジメトキシベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

10※ナリジンである請求項1記載の医薬。

【請求項3】 化合物(1)が(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジンである請求項1記載の医薬。

【請求項4】 NK-2受容体アンタゴニストがピペリジン誘導体、ペルヒドロイソインドール誘導体、キノリン誘導体、ピロピロミジン誘導体またはアソイドペプチド誘導体である請求項1記載の医薬。

【請求項5】 GR94800, GR159897, MEN10627, MEN11420 (nepadutant), SR144190, SR48968 (saredutant), GR149861, YM35375, YM38336, ZD7944, L-743986, MDL105212A, ZD6021, MDL105172A, SCH205528, SCH62373, R-113281, RPR106145, SB-414240, ZM-253270, SCH217048, L-659877, PD-147714 (CAM-2291), MEN10376, S16474, GR100679, DNK333, GR94800, UK-224671, MEN10376またはその塩である請求項1記載の医薬。

【請求項6】 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リュウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤である請求項1記載の医薬。

【請求項7】 NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストと塩コリン剤とを組み合わせてなる医薬。

【請求項8】 NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストとを組み合わせてなる頻尿、尿失禁予防・治療剤。

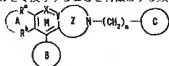
【請求項9】 哺乳動物に対して、式【化2】



【式中、M環は、部分構造 $-X=$ Y< として $-N=C<$ 、 $-CO-N<$ と

たは $-CS-N<$ を有する複素環；

R¹およびR²は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なつて水素原子またはM環における置換基；A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(1)もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量とNK-2受容体アンタゴニストの有効量とを組み合わせることを特徴とする類*



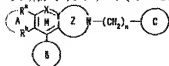
【式中、M環は、部分構造 $-X=$ Y< として $-N=C<$ 、 $-CO-N<$ と

たは $-CS-N<$ を有する複素環；

R¹およびR²は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なつて水素原子またはM環における置換基；A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(1)もしくはその塩またはそのプロドラッグとNK-2受容体アンタゴニストの使用。

【請求項11】 (9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアズノ[2,1-b][1,7]ナフチリジンと抗コリン剤とを組み合わせる医薬。

【請求項12】 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピル※40



【式中、M環は、部分構造 $-X=$ Y< として $-N=C<$ 、 $-CO-N<$ と

たは $-CS-N<$ を有する複素環；

【0004】 R¹およびR²は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なつて水素原子またはM環における置換基；A環およびB環は、それぞれ置換基★50

*尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺炎患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療方法。

【請求項10】 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺炎患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤を製造するための式

【化3】

※ペリン、グリフェナシン、トルテロジン、デミペリン、塩化トロスビウムまたはその塩である請求項7または11記載の医薬。

【請求項13】 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺炎患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤である請求項11記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストおよび/または抗コリン剤とを組み合わせる医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】特開平9-263585号公報には、式

【0003】

【化4】

(1)

5

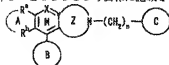
れていてもよい含窒素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩が、タキキニン受容体拮抗作用、サブスタンスP受容体拮抗作用、ニューロキンA受容体拮抗作用を有することが記載されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、強鬱病、精神分裂病などの疾患に対して広く適用できる医薬を提供することを目的とするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、NK-1受容体アンタゴニスト、特に、特開平9-263585号公報に記載さ*



〔式中、M環は、部分構造 $-X-CH_2-CH_2-$ として $-N=C<$ 、 $-CO-N<$ また

たは $-CS-N<$ を有する複素環；

【0009】R¹およびR²は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なる水素原子またはM環における置換基；A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環；C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグとNK-2受容体アンタゴニストを組み合わせてなる医薬、〔2〕化合物(I)が⑨(S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 12-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン、⑩(9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン、⑪(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン、⑫(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン、⑬(9R)-7-
※50

6

*れた上記の化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグと、NK-2受容体アンタゴニストおよび/または抗コリン剤とを組み合わせ使用することにより、

(1)頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、強鬱病、精神分裂病などの疾患に対して優れた治療効果を発揮できること、および(2)抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを単独投与する場合に比べて、それらの投与量を軽減できることを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。【0007】すなわち、本発明は、〔1〕式

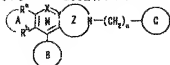
【0008】

【化5】

※〔3, 5-ジメチルキシベンジル〕-5-(4-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジンまたは⑭(9R)-7-[3, 5-ジメチルキシベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジンである上記〔1〕記載の医薬、〔4〕NK-2受容体アンタゴニストがピペリジン誘導体、ペルヒロイソイン-ドール誘導体、キノリン誘導体、ピロリジン誘導体またはアゾイドペプチド誘導体である上記〔1〕記載の医薬、〔5〕GR94800、GR159897、MEN10627、MEN11420 (nepadutani)、SR144190、SR48968 (saredutant)、GR149861、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743966、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281、RPR-106145、SB-414240、ZM-253270、SCH217048、L-659877、PD-147714 (CAM-2291)、MEN10376、S1647

4, GR100679, DNK333, GR94800, UK-224671, MEN10376またはその塩である上記〔1〕記載の医薬。〔6〕頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤である上記

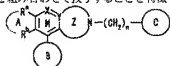
〔1〕記載の医薬。〔7〕NK-1受容体アンタゴニスト*



〔式中、M環は、部分構造 $-X=Y<$ として $-N=C<$ 、 $-CO-N<$ また

たは $-CS-N<$ を有する複素環；

〔0011〕R¹およびR²は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量とNK-2受容体アンタゴニストの有効量とを組み合わせることを特徴する



〔式中、M環は、部分構造 $-X=Y<$ として $-N=C<$ 、 $-CO-N<$ また

たは $-CS-N<$ を有する複素環；

〔0013〕R¹およびR²は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグとNK-2受容体アンタゴニストの使用。〔11〕〔9R〕-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキサ-13H-[1, 4]ジアゾノ〔2, 1-g〕〔1, 7〕ナフチリジンと抗コリン剤とを組み合わせる医薬。〔12〕抗コリン剤がオキシプラチン、プロピベリン、グリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスヒムまたはその塩である上記〔7〕または〔11〕記載の医薬。〔13〕頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマ★50

*トとNK-2受容体アンタゴニストと抗コリン剤とを組み合わせる医薬。〔8〕NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストとを組み合わせる頻尿、尿失禁予防・治療剤。〔9〕哺乳動物に対して、式

〔0010〕

〔化6〕

※とする頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療方法。〔10〕頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤を製造するための式

〔0012〕

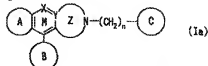
〔化7〕

★ナ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤である上記〔11〕記載の医薬、を提供する。

〔0014〕また、R¹およびR²が共に結合してA環を形成した式

〔0015〕

〔化8〕



〔式中の各記号は前記と同意義を示す〕

〔0016〕で表される化合物(1a)も化合物(I)に含まれるものであり、化合物(1a)およびその塩ならびにそれらのプロドラッグも本発明の供用薬に使用される。

〔0017〕本明細書中以下、化合物(I)およびその塩ならびにこれらのプロドラッグを総称して化合物

(T)とも言う。

【0018】

【発明の実施の形態】本発明で用いられるNK-1受容体アンタゴニストとしては、特に限定されないが、化合物(T)に加え、CP-122721、GR-205171、HSP-117などのペプチジン誘導体、L-760375、L-758298、MK-869(L-754030)などのモルホリン誘導体、NKP-608-C(CGP-60829)、SR-140333などのピペリジンアミド誘導体、R-673、OT-710、FK-355、R-116301などのアミド誘導体、RPR-100893などのペプチドロイソインド*

「 $-X=$ $Y<$ 」として $-N=C<$ 、

*ニル誘導体、C1-1021(PD-154075)などのアゾイドベアチド誘導体、その他、LY-303870、SDZ-NKT-343、BIM-17、GW-597599、L-759274、DA-5018またはそれらの塩などが挙げられる。その中でも特に化合物(T)が好ましい。

【0019】以下に本明細書中に記載する化学式で用いる記号について説明する。

【0020】「M環、XおよびY」について

前記式(I)中、M環は、部分構造

【0021】

【化9】

$-CO-N<$ または $-CS-N<$

【0022】を有する複素環である。好ましいM環は部分構造

【0023】

【化10】

「 $-X=$ $Y<$ 」として $-CO-N<$ または $-N=C<$

【0024】を有する。

【0025】「R^aおよびR^b」について

前記式(I)中、R^aおよびR^bは共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって酸素原子またはM環における置換基を示す。

【0026】M環における置換基R^aおよびR^bとしては、例えば、ハロゲン原子、置換基を有しているもよいアルキル基、ハロゲン化されているもよいアルコキシ基、ハロゲン化されているもよいアルキルチオ基、シクロアルキル基、アリール基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノまたはジールキルアミノ基、環状アミノ基(例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含んでもよい環状アミノ基)、アルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アルキルカルボニル基、カルボイル基、モノまたはジールカルカルボイル基、アルキルスルホニル基、オキシ基などが挙げられる。

【0027】前記「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が含まれる。好ましいハロゲン原子には、例えば、フッ素、塩素、臭素原子が含まれる。

【0028】「置換基を有しているもよいアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシル基、C₁₋₆アルコキシ基(メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのC₁₋₄アルコキシ基など)、C₁₋₆アルキルチオ基(メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどのC₁₋₄アルキルチオ基など)、アミノ基、C₁₋₇アシルアミノ基(ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニル★50

★アミノ、ブチルアミノ、ペンゾイルアミノ基など)、N-アルキルアミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノまたはジールキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などのモノまたはジールキルアミノ基など)、置換基を有しているもよい、または2個の同素環が置換したN-置換アミノ基(例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロヘキシルアミノ基などのモノまたはジールキルアミノ基)、フェニルアミノ基などのC₆₋₁₀アリールアミノ基など)、置換基を有しているもよい複素環基(例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでもよい5~9員の環状アミノ基(例えば、ピペリジン、4-メチルピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-エチルピペラジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニルなどの5または6員の非芳香族環状アミノ基；ピリジリル、ピラジリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリルなどの5または6員の芳香族環状アミノ基など)、チオフェニル、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソキサゾール基などの芳香族複素環基、テトラヒドロピリジリル、ジヒドロピリジリル、テトラヒドロピラジリル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロイミダジリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロフランニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフランニル、テトラ

ヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソキサゾリル基などの非芳香族複素環基など]、アルキルスルホニルアルミノ基(例えば、メチルスルホニルアルミノ、エチルスルホニルアルミノ基などC₁₋₄アルキルスルホニルアルミノ基など)、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ基などのC₁₋₄アルキル-カルボニルオキシ基など)およびハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)などから選ばれた1~5個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基など)などが挙げられる。

【0029】好ましい置換基を有していてもよいアルキル基)には、1~4個程度のハロゲン原子が置換していてもよいC₁₋₆アルキル基[特にハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、トリクロロメチル、エチル、2-プロポエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、1-(トリフルオロメチル)エチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などのC₁₋₄アルキル基および1~5個(特に1~3個)程度のハロゲン原子が置換したC₁₋₄アルキル基など)]、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル基(例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチルなどのC₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル基)、C₁₋₆アルキルチオ-C₁₋₆アルキル基(例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、ブチルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル基などのC₁₋₄アルキルチオ-C₁₋₄アルキル基)、アミノ-C₁₋₆アルキル基(例えば、アミノメチル、2-アミノエチル、2-アミノプロピル、3-アミノプロピル、2-アミノブチル、3-アミノブチル、4-アミノブチル基などのアミノ-C₁₋₄アルキル基)、C₁₋₄アシルアミノ-C₁₋₆アルキル基(ホルミルアミノメチル、アセチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、ホルミルアミノエチル、アセチルアミノエチル、プロピルアミノエチル、ブチルアミノエチル、ペンシルアミノメチル基などのC₁₋₄アシルアミノ-C₁₋₄アルキル基)、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル基(例えば、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ブチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-エチルアミノ)エチル、2-(N-メチルアミノ)プロピル、3-(N-メチルアミノ)プロピル、3

-(N-メチルアミノ)ブチル、4-(N-メチルアミノ)ブチル、2-(N-ジメチルアミノ)エチル、2-(N-ジエチルアミノ)エチル基などのモノまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノ-C₁₋₄アルキル基)、C₃₋₁₆シクロアルキルアミノ-C₁₋₆アルキル基(例えば、シクロプロピルアミノメチル、シクロブチルアミノメチル、シクロヘキシルアミノメチル、シクロプロピルアミノエチル、シクロブチルアミノエチル、シクロヘキシルアミノエチル基、フェニルアミノメチル基などのC₃₋₁₆シクロアルキルアミノ-C₁₋₄アルキル基)、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでもよい5または6員の環状アミノ-C₁₋₆アルキル基(例えば、ピペリジンメチル、4-メチルピペリジンメチル、モルホリンメチル、チオモルホリンメチル、ピペラジニルメチル、4-メチルピペラジニルメチル、ピペリジンエチル、モルホリンエチル、ピペラジニルエチルなどの非芳香族環状アミノ-C₁₋₄アルキル基; ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、イミダゾリルメチル、ピリジニルエチルなどの5または6員の芳香族環状アミノ-C₁₋₄アルキル基など)、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ-C₁₋₆アルキル基(例えば、メチルスルホニルアミノメチル、エチルスルホニルアミノメチル、メチルスルホニルアミノエチル、エチルスルホニルアミノエチル基などのC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ-C₁₋₆アルキル基)、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ-C₁₋₆アルキル基(例えば、メチルカルボニルオキシメチル、エチルカルボニルオキシメチル、ブチルカルボニルオキシメチル、メチルカルボニルオキシエチル、エチルカルボニルオキシエチル基などのC₁₋₄アルキル-カルボニルオキシ-C₁₋₄アルキル基)などが含まれる。

【0030】「ハロゲン化されている」ともよいアルコキシ基)としては、例えば、C₁₋₆アルコキシ基または1~5個程度のハロゲン原子が置換したC₁₋₆アルコキシ基などが挙げられる。このようなアルコキシ基またはハロゲン化アルコキシ基には、例えば、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ基などが含まれる。好ましい「ハロゲン化されている」ともよいアルコキシ基)には、C₁₋₄アルコキシ基、または1~3個程度のハロゲン原子が置換したC₁₋₄アルコキシ基、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシなどが含まれる。

【0031】「ハロゲン化されている」ともよいアルキル

13

オ基)には、例えば、C₁₋₆アルキルオ基、および1〜5個程度のハロゲン原子を有するC₁₋₆アルキルオ基などが含まれ、このようなアルキルオ基やハロゲン化アルキルオ基としては、例えば、メチルオ、ジフルオロメチルオ、トリフルオロメチルオ、エチルオ、プロピルオ、イソプロピルオ、ブチルオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルオ、ペンチルオ、ヘキシルオ基などが挙げられる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルキルオ基」には、C₁₋₄アルキルオ基、または1〜3個程度のハロゲン原子が置換したC₁₋₄アルキルオ基、例えば、メチルオ、ジフルオロメチルオ、トリフルオロメチルオ、エチルオ、プロピルオ、イソプロピルオ、ブチルオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルオ基などが含まれる。

【0032】さらに、「シクロアルキル基」には、C₃₋₁₀シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル基など)などが含まれ、「アリール基」には、C₆₋₁₀アリール基(例えば、フェニル基など)、「アシルアミノ基」には、例えば、C₁₋₇アシルアミノ基(例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ペンゾイルアミノ基など)などが含まれる。「アシルオキシ基」には、例えば、C₁₋₈アシルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基など)などが含まれる。「モノ-またはジ-アルキルアミノ基」としては、例えば、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)などが挙げられる。また、「環状アミノ基」には、例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1〜3個含むいてもよい5〜9員の環状アミノ基(例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン基など)などが含まれる。「アルキルカルボニルアミノ基」には、例えば、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基など)、「アルキルスルホニルアミノ基」には、例えば、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基など)、「アルコキシカルボニル基」には、例えば、C₁₋₄アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基など)、「アルキルカルボニル基」には、例えば、C₁₋₆アルキルカルボニル基(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル基など)、「モノ-またはジ-アルキルカルボニル基」には、例えば、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ジメチルカルボニル

14

イル、ジエチルカルボニル基など)、「アルキルスルホニル基」には、例えば、C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など)などが含まれる。

【0033】「A環およびB環」について

前記式(1)中、A環およびB環は、それぞれ、置換基を有していてもよい同素または複素環であり、その少なくとも一方は置換基を有していてもよい複素環である。

【0034】前記「同素または複素環」には、例えば、(i)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個ないし3個含む芳香族複素環または非芳香族複素環、または(ii)炭素原子からなる環状炭化水素(同素環)などが含まれる。

【0035】「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含むまたは6員の芳香族複素環(例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ヒダジン、ヒオール、イミダゾール、ヒアゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソキサゾール環など)などが挙げられる。好ましい芳香族複素環には、例えば、ピリジン、ピラジンおよびチオフェン環などの他、例えば、ヒオール、チアゾール環なども含まれる。特に(i)炭素原子以外に窒素原子を1個または2個含む6員の含窒素複素環(例えば、ピリジン、ピラジン環など)または(ii)炭素原子以外に硫黄原子を1個含む5員の芳香族複素環(例えば、チオフェン環など)などが好ましい。

【0036】前記「非芳香族複素環」には、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含むまたは5〜9員の非芳香族複素環、好ましくは5または6員の非芳香族複素環などが含まれる。

【0037】例えば、A環に関しては、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロヒダジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロヒアゾール、ジヒドロチアフェン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソキサゾール環などが挙げられ、B環に関しては、上記のものに加えて、さらにピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリジン、ヘキサヒドロピラジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン、ヒアゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール環などが挙げられる。A環に関しては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子を1または2個含む6員

の非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリジン環など）などが好ましく、特にテトラヒドロピリジン環などが汎用される。B環に関しては、例えば、炭素原子以外に窒素原子を1または2個含む6員の非芳香族複素環（例えば、ピペリジン、ピペラジン環など）などが好ましく、特にピペラジン環などが使用される。

【0038】前記「環状炭化水素（同素環）」には、例えば、3ないし10員（例えば、5ないし9員）の環状炭化水素、好ましくは5または6員の環状炭化水素などが含まれる。例えば、A環に関しては、ベンゼン、C₉₋₁₀シクロアルケン（例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど）などが含まれ、シクロアルケンとしては、C₉₋₆シクロアルケン（例えば、シクロペンテン、シクロヘキセンなど）などが好ましい。B環に関しては、上記のものに加えてさらに、C₉₋₁₀シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど）なども含まれ、シクロアルカンとしてはC₉₋₆シクロアルカン（例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンなど）などが好ましい。A環に関しては、例えば、ベンゼン、シクロヘキサン環などの6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環などが好ましい。B環に関しては、例えばベンゼン、シクロヘキサン環などの6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環が好ましい。

【0039】A環およびB環のうち少なくとも一方は、置換基を有しているもよい複素環で構成され、A環およびB環の双方を、置換基を有しているもよい複素環で構成してもよい。A環およびB環のうち一方は、①置換基を有しているもよい芳香環で構成され、他方は、②置換基を有しているもよい複素環（特に芳香族複素環）で構成されるのが好ましい。

【0040】上記①における「芳香環」には、例えば、(i) 前記「芳香族複素環」、すなわち、炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個ないし3個含む、置換基を有しているもよい5または6員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソキサゾール環など）および(ii) 置換基を有しているもよいベンゼン環が含まれる。

【0041】前記②における「芳香環」が有しているもよい置換基としては、例えば、後述するA環およびB環におけるものと同様の置換基が挙げられ、前記②における「置換基を有しているもよい芳香族複素環」の「芳香族複素環」には、例えば、前記「5または6員の芳香族複素環」と同様の芳香族複素環が挙げられる。また、前

記②における「置換基を有しているもよい芳香族複素環」が有しているもよい置換基としては、例えば、後述するA環およびB環におけるものと同様の置換基が挙げられる。上記「5または6員の芳香族複素環」としては、前記「芳香族複素環」の項で述べたものと同様の複素環などが好ましい。

【0042】さらに好ましくは、A環およびB環のうち一方は、置換基を有しているもよい芳香族複素環（例えば、5または6員の芳香族複素環）であり、他方は置換基を有しているもよいベンゼン環である。

【0043】A環、B環で示される「同素または複素環」、「芳香族複素環」、「非芳香族複素環」、「環状炭化水素」、「芳香環」、「ベンゼン環」が有しているもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、置換基を有しているもよいアルキル基、ハロゲン化されているもよいアルコキシ基、アリアル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノーまたはジ-アルキルアミノ基、環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含んでいるもよい環状アミノ基）、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アルキルカルボニル基、カルバモイル基、モノーまたはジ-アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、オキシノ基などが挙げられる。

【0044】A環およびB環が有しているもよい「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が含まれる。好ましいハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素原子（特にフッ素、塩素原子など）が挙げられる。

【0045】A環およびB環が有しているもよい「置換基を有しているもよいアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ基など）およびハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）などから選ばれた1〜5個の置換基を有しているもよいC₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基など）などが挙げられる。特に、ハロゲン化されているもよいアルキル基、例えば、C₁₋₆アルキル基、および1〜4個程度のハロゲン原子が置換したC₁₋₆アルキル基などが好ましい。このようなアルキル基またはハロゲン化アルキル基には、例えば、メチル、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロポモエチル、2, 2, 2-トリクロ

17

ロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、1- (トリフルオロメチル) エチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、4-トリフルオロメチルブチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル、5-トリフルオロメチルペンチル基などが含まれる。

【0046】さらに好ましい「置換基を有しているよいアルキル基」には、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基。例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などのC₁₋₄アルキル基や1~3個程度のハロゲン原子が置換したC₁₋₄アルキル基などが含まれる。

【0047】A環およびB環が有しているよい「ハロゲン化されているよいアルコキシ基」としては、例えば、C₁₋₆アルコキシ基または1~5個程度の前述のようなハロゲン原子が置換したC₁₋₆アルコキシ基などが挙げられる。このようなアルコキシ基またはハロゲン化アルコキシ基には、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ基などが含まれる。

【0048】A環およびB環が有しているよい「ハロゲン化されているよいアルキルチオ基」には、例えば、C₁₋₆アルキルチオ基、および1~5個程度の前述のようなハロゲン原子を有するC₁₋₆アルキルチオ基などが含まれ、このようなアルキルチオ基やハロゲン化アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基などが挙げられる。好ましい「ハロゲン化さ

18

れていてもよいアルキルチオ基」には、C₁₋₄アルキルチオ基、または1~3個程度のハロゲン原子が置換したC₁₋₄アルキルチオ基、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ基などが含まれる。

【0049】さらに、置換基としてのアリール基には、C₆₋₁₀アリール基 (例えば、フェニル基など)、アシルアミノ基には、例えば、C₁₋₇アシルアミノ基 (例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ、ペンゾイルアミノ基など) などが含まれる。アシルオキシ基には、例えば、C₁₋₆アシルオキシ基 (例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基など) などが含まれる。モノ-またはジ-アルキルアミノ基としては、例えば、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など) などが挙げられる。また、環状アミノ基には、例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基 (例えば、ピリジノ、ペリジノ、モルホリノ基など) などが含まれる。アルキルカルボニルアミノ基には、例えば、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ基など)、アルキルスルホニルアミノ基には、例えば、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基など)、アルコキシカルボニル基には、例えば、C₁₋₄アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカルボニル、ブトキシカルボニル基など)、アルキルカルボニル基には、例えば、C₁₋₆アルキルカルボニル基 (例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル基など)、モノ-またはジ-アルキルカルバモイル基には、例えば、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキルカルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル基など)、アルキルスルホニル基には、例えば、C₁₋₆アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など) などが含まれる。

【0050】以下、本明細書中で用語「ハロゲン化されているよい」を用いる場合、ハロゲン原子の個数は1~5個、好ましくは1~3個程度であることを意味する。

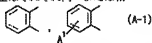
【0051】A環、B環が有しているよい好ましい置換基としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されているよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されているよいC₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン化されているよいC₁₋₄アルキルチオ基、C₁₋₆アシルオキシ基、ヒドロキシル

50

基、アミノ基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基、カルボキシル基、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基およびオキシ基などが挙げられる。

【0052】A環、B環が有しているもよいより好ましい置換基には、ハロゲン原子、ハロゲン化されているもよい C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されているもよい C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル基、アミノ基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基、 C_{1-3} アシルオキシ基、オキシ基などが含まれる。特に、ハロゲン原子、ハロゲン化されているもよい C_{1-4} アルキル基およびハロゲン化されているもよい C_{1-4} アルコキシ基などが好ましい。

【0053】A環およびB環の置換基は、環のうち置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、置換基が2個以上である場合には、置換基はそれぞれ同一または相*

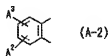


(式中、 --- は一重または二重結合を示す。以下も同様。)

【0057】〔式中、 A^1 は、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、ハロゲン化されているもよい C_{1-4} アルキル基（例えば、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル基など）、またはハロゲン化されているもよい C_{1-4} アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ基など）を示す〕、または式 (A-2)

【0058】

【化12】



【0059】〔式中、 A^2 および A^3 は同一または相異なっており、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、ハロゲン化されているもよい C_{1-4} アルキル基（例えば、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル基など）、またはハロゲン化されているもよい C_{1-4} アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ基など）を示す〕で表わされる同素環などが挙げられる。

【0060】より好ましい同素環には、例えば、式 (A-3)

【0061】

*異なっているもよく、その個数は1~4個程度であってもよい。置換基の個数は1~3個程度であるのが好ましい。

【0054】A環および/またはB環が窒素原子を有する場合、4級アンモニウム塩を形成していてもよく、例えば、ハロゲンイオン（例えば、 Cl^- 、 B^- 、 I^- など）、硫酸イオン、ヒドロキシイオンなどの陰イオンと塩を形成していてもよい。

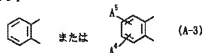
【0055】「A環」について

10 A環における好ましい同素環としては、置換基を有しているもよい炭素原子からなる同素環、例えば、式 (A-1)

【0056】

【化11】

※【化13】

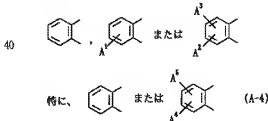


【0062】〔式中、 A^4 および A^5 は、同一または相異なっており、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、またはハロゲン化されているもよい C_{1-4} アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、イソプロピル基など）を示す〕で表わされる同素環（特にベンゼン環）などが含まれる。

【0063】また、同素環としては、例えば、下記式 (A-4)

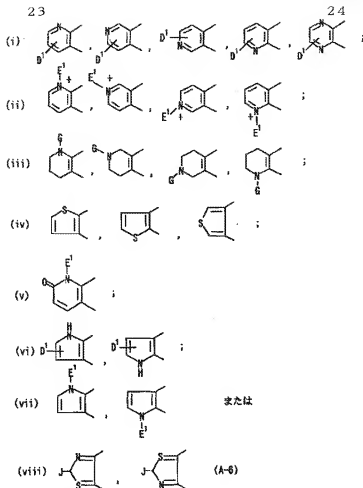
【0064】

【化14】



【0065】〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる置換基を有しているもよいベンゼン環も好ましい。

【0066】前記式で表わされる同素環において、特に好ましくは、下記の置換基を有する同素環が含まれる。



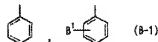
【0071】〔式中、D'は水素原子、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）、E'はC₁₋₄アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）などを示し、(ii)で示される部分構造を有する化合物はハロゲンイオン（例えば、Cl⁻、Br⁻、I⁻など）、硫酸イオンまたはヒドロキシイオンなどとともに4級アンモニウム塩を形成する。Gは水素原子またはC₁₋₄アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）を示し、Jは水素原子、C₁₋₄アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）またはC₆₋₁₀アリール基（例えば、フェニル基など）を示す。〕

【0072】A環は、5または6員の含窒素複素環、例えば、(i)炭素原子以外に窒素原子を1または2個含む6員の芳香族含窒素複素環（例えば、ピリジン、ピラジン環など）、(ii)炭素原子以外に、窒素原子を1または2個含む6員の非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジンなど）などであるのが好ましい。特に好ましいA環には、芳香族含窒素複素環、なかでもピリジン環などが含まれる。

30* 【0073】「B環」について

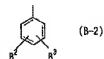
B環における好ましい同素環としては、置換基を有していてもよい炭素原子からなる同素環、例えば、式(B-1)

【0074】
【化17】



【0075】〔式中、B'はハロゲン原子、ヒドロキシで置換またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基またはカルボキシル基を示す〕、式(B-2)

【0076】
【化18】

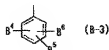


*50 【0077】〔式中、B²およびB³は、同一または相異

なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基を示す)、または式(B-3)

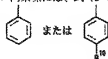
【0078】

【化19】



【0079】〔式中、B⁴、B⁵およびB⁶は、同一または相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基を示す〕で表わされる同素環などが挙げられる。

【0080】さらに好ましい同素環には、式(B-4)



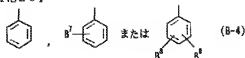
(B-5)

【0085】〔式中、B¹⁰は、ハロゲン原子、ヒドロキシで置換またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基またはカルボキシ基を示す〕で表される基が挙げられる。

【0086】前記式中、B¹~B¹⁰におけるハロゲン原子には、例えば、フッ素、塩素、臭素原子などが含まれ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基には、例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル、イソプロピルなどが含まれ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基には、例えば、メトキシ、トリフルオロメ

*【0081】

【化20】



【0082】〔式中、B⁷、B⁸およびB⁹は、同一または相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基を示す〕で表される基などが含まれる。

【0083】特に好ましい同素環としては、下記式(B-5)

【0084】

【化21】

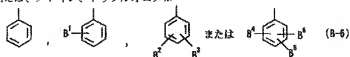
※トキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、プロポキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ、イソプロポキシなどが含まれる。

【0087】前記式中、B¹またはB¹⁰で示されるC₁₋₆アルキルカルボニル基にはホルミル、アセチルなどが含まれる。

【0088】また、B環が置換基を有していてもよいベンゼン環であるのも好ましい。このようなベンゼン環には、好ましくは、例えば、式(B-6)

【0089】

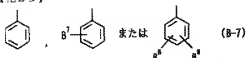
【化22】



【0090】が挙げられ、さらに好ましくは、式(B-7)

【0091】

【化23】

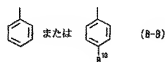


【0092】特に、式(B-8)

【0093】

【化24】

40★



【0094】〔式中の記号は前記と同意義である〕で表されるベンゼン環などが挙げられる。

【0095】前記式中の置換基の中で、特に好ましい置換基としては、(1) B¹、B²、B³、B⁴、B⁵およびB⁶が、同一または相異なって、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素原子など)、ハロゲン化されていても

★50

27

よいC₁-4アルキル基(例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など)、(2) B¹、B²、B³、B⁴およびB⁵が、同一または相異なっており、ハロゲン化されているよいC₁-4アルコキシ基(例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ基など)、(3) B⁷、B⁸およびB⁹が、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素原子など)、(4) B¹⁰がフッ素原子、(5) B¹⁰がC₁-4アルキル基(例えば、メチル基など)、(6) B¹またはB¹⁰がヒドロキシで置換されているよいC₁-6アルキル基(例えば、ヒドロキシメチルなど)、C₁-6アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、アセチルなど)、カルボキシ基などが挙げられる。

【0096】より好ましい置換基を有しているよいベンゼン環としては、下記式(B-9)

【0097】

【化25】



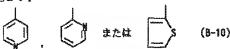
【0098】で表されるフェニル基が挙げられる。

【0099】B環において好ましい芳香族複素環または非芳香族複素環としては、例えば、ビリジン、チオフェン、ピペリジン環などの5または6員の芳香族複素環または非芳香族複素環が挙げられ、これらの環は、前記A環の項で例示したものと同様の好ましい置換基を有している。

【0100】B環が芳香族複素環または非芳香族複素環である場合、特に好ましい芳香族複素環または非芳香族複素環には、例えば、式(B-10)

【0101】

【化26】



【0102】で表される複素環などが含まれる。

【0103】A環およびB環の双方またはいずれか一方が複素環である場合、この複素環としては、無置換の複素環も好ましい。

【0104】A環とB環の組み合わせ

A環とB環の好ましい組み合わせ(1)は、次の通りである。

【0105】(1) A環およびB環のうちいずれか一方: C₁-4アルキル基(例えば、メチル、エチル、イソプロピル基など)で置換されているよい炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個含む5または6員の複素環(例えば、ビリ

ジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ペラジン環など)、A環およびB環の他方: ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されているよいC₁-4アルキル基(例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、プロピル、イソプロピル基など)およびハロゲン化されているよいC₁-4アルコキシ基(例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基など)から選ばれた1〜3個の置換基で置換されているよいベンゼン環。

【0106】A環とB環のさらに好ましい組み合わせ(2)は、次の通りである。

【0107】(2) A環およびB環のうちいずれか一方: 炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個含む5または6員の芳香族複素環(例えば、ビリジン、ピラジン、チオフェン環など)、A環およびB環の他方: ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されているよいC₁-4アルキル基(例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、プロピル、イソプロピル基など)およびハロゲン化されているよいC₁-4アルコキシ基(例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基など)から選ばれた1〜3個の置換基で置換されているよいベンゼン環。

【0108】特に、A環が置換基を有しているよい前記芳香族複素環(例えば、5または6員の芳香族複素環、特にビリジン環など)、B環が置換基を有しているよい前記ベンゼン環であるのが好ましい。

【0109】「C環」について

前記式中、C環は置換基を有しているよい同素環または置換基を有しているよい複素環を示す。前記同素環または複素環は、同一または相異なる置換基を1〜5個程度、好ましくは1〜3個程度有しているよい。また、それらの置換基は同素環または複素環のいずれの位置に置換しているよい。

【0110】同素環には、「A環およびB環」の項で述べたのと同様の「環状炭化水素(同素環)」、例えば、ベンゼン、C₈-16シクロアルケン(例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど)、C₈-16シクロアルカン(例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサ

ン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど)などの3ないし10員の環状炭化水素、好ましくは5または6員の環状炭化水素などが含まれる。好ましい同素環には、ベンゼン、シクロヘキセン、シクロヘキサン環などの6員の同素環が含まれる。特にベンゼン環が好ましい。

【0111】前記ベンゼン環などの同素環の置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロポエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、パーフルオロブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシルオキシなど)、アミノ基で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、アミノメチル、2-アミノエチル基など)、モノまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など)、カルボキシ基で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル基など)、C₁₋₄アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル基など)、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など)、C₁₋₄アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル基など)、C₃₋₁₀シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタール、シクロオクチル基など)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ基(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、パーフルオロブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ニルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ基など)、アミノ基、モノまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、環状アミノ基(例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基など、具体的に

は、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン基など)、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノなど)、アミノカルボニルオキシ基、モノまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノカルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなど)、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ基など)、C₁₋₄アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル基など)、アラキルオキシカルボニル基(例えば、フェニル-C₁₋₄アルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル基など)などのC₇₋₁₈アラキルオキシカルボニル基)、カルボキシカル、C₁₋₆アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル基など)、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基(例えば、シクロヘキシルカルボニル基など)、カルバモイル基、モノまたはジ-C₁₋₄アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル基など)、C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など)などが挙げられる。

【0112】さらに、C環としての同素環は、例えば、1個の5または6員の芳香族単環式複素環基(例えば、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジリル、ヒリダジニル、ビリミジニル、ピラジニル、トリアジニル基など)などで置換されている場合があり、これらの芳香族単環式複素環基は、1~3個程度のハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など)などで置換されていてもよい。

【0113】C環としての同素環(ベンゼン環など)に置換する好ましい置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、臭素原子など)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロポエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3, 3, 3-トリフルオ

31

ロプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、パーフルオロブチル基など)、ニトロ基、ヒドロキシル基、ハロゲン化されているよいC₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、ブトキシ基など)、アミノ基、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基で置換されたC₁₋₆アルキル基(例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など)、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基など)、カルボキシ基およびカルボイル基などが挙げられる。

【0114】なかでも、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されているよいC₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブプロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル基など)、およびハロゲン化されているよいC₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ基など)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、C₁₋₆アルコキシ基(例えば、アセトキシ基など)およびヒドロキシル基などが好ましい。これらの置換基の数は、例えば、1~3個程度であるのが好ましい。

【0115】特に、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されているよいC₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブプロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル基など)、ハロゲン化されているよいC₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ基など)などが好ましい。

【0116】「置換基を有しているよい複素環」の「複素環」には、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの1種または2種のヘテロ原子を、1~4個含む5~10員の複素環などが含まれる。複素環としては、具体的には、例えば、(1)フリル、

32

チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジゾリル、1, 2, 4-チアジゾリル、1, 3, 4-チアジゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの5または6員の芳香族単環式複素環；(2)ベンゾフランニル、イソベンゾフランニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイミダゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、アリニル、アザリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾ[1, 5-a]ビリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ビリミジニル、1, 2, 4-トリアゾ[4, 3-a]ビリジル、1, 2, 4-トリアゾ[4, 3-b]ピリダジニルなどの9または10員の芳香族複合複素環；および(3)オキサニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラジニルなどの5~10員の非芳香族複素環などが挙げられる。

【0117】前記複素環(1)~(3)のうちの、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5または6員の複素環が広く利用される。このような複素環には、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チオフェニルなどが含まれる。

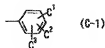
【0118】複素環が有しているよい置換基としては、前記「置換基を有しているよい同素環」の項で述べたのと同様の置換基が挙げられる。

【0119】より好ましいC環には、置換基を有しているよいベンゼン環(特に、置換基により置換されたベンゼン環)、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されているよいC₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン化されているよいC₁₋₆アルコキシ基、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₃アシルオキシ基およびヒドロキシル基から選ばれた1~3個の置換基で置換されているよいベンゼン環

(特に前記置換基で置換されたベンゼン環)が含まれる。具体的には、好ましいC環には、例えば、下記式(C-1)

【0120】

【化27】

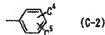


(C-1)

【0121】【式中、C¹、C²およびC³は、同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、モノ-またはジ-₁₋₄アルキルアミノ基、C₁₋₃アシルオキシ基またはヒドロキシ基を示す)、または下記式(C-2)

【0122】

【化28】



(C-2)

【0123】【式中、C⁴およびC⁵は、同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基を示す)で表わされる置換されていてもよいベンゼン環が含まれる。

【0124】ここで、C¹、C²、C³、C⁴またはC⁵で示されるハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基およびモノ-またはジ-₁₋₄アルキルアミノ基は、前記したハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基およびモノ-またはジ-₁₋₄アルキルアミノ基と同様のものを用いられる。

【0125】より好ましいC環には、例えば、前記式(C-1)および(C-2)において、C¹〜C³が下記の置換基であるベンゼン環が含まれる。

(1) C¹、C²およびC³が、同一または相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、(2) C¹、C²およびC³が、同一または相異なって、ハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、(3) C¹、C²およびC³が、同一または相異なって、ハロゲン原子、(4) C¹、C²およびC³が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、(5) C¹、C²およびC³が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、(6) C¹およびC³が、同一または相異なって、ハロゲン原子、(7) C¹およびC⁵が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、または(8) C⁴およびC⁵が、同

一または相異なって、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基。

【0126】前記態様(1)〜(8)において、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基」および「ハロゲン原子」としては、前記と同様の基または原子が例示できる。

【0127】さらに好ましいC環としては、例えば、前記式(C-2)において、C⁴およびC⁵が下記の置換基であるベンゼン環が挙げられる。

(a) C⁴およびC⁵のうち一方が水素原子、他方がメトキシ基、(b) C⁴およびC⁵が塩素原子、(c) C⁴およびC⁵のうち一方がメトキシ基、他方がイソプロピル基、(d) C⁴およびC⁵のうち一方がメトキシ基、他方が1-メトキシ-1-メチルエチル基、または(e) C⁴およびC⁵がトリフルオロメチル基。

【0128】「Z環」について

前記式中、Z環は置換されていてもよい含窒素環系を示す。Z環の置換基としては、種々の置換基、例えば、

- 20 アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などの炭素数1〜6の直鎖状または分枝状アルキル基、好ましくは炭素数1〜4の直鎖状または分枝状アルキル基)、アルケニル基(例えば、エチニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル基などの炭素数2〜6のアルケニル基、好ましくは炭素数2〜4のアルケニル基)、アルキル基(例えば、エチニル、プロピニル、イソプロピニル、ブチニル、イソブチニル、sec-ブチニル基などの炭素数2〜6のアルキル基、好ましくは炭素数2〜4のアルキル基)、シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基などのC₃₋₆シクロアルキル基、好ましくはC₃₋₆シクロアルキル基)、シクロアルキルアルキル基(例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロヘキシルメチル基などのC₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₄アルキル基)、アリール基(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル基などの炭素数6〜14のアリール基、好ましくは炭素数6〜10のアリール基、特にフェニル基)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基など)、C₁₋₄アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ基など)、アミノ基、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、環状アミノ基(例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1〜3個含んでもよいより5〜9員の環状アミノ基など、具体的には、例えば、ピロリジノ、

35

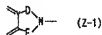
ビペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ基など)、C₁₋₄アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基など)、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基など)、C₁₋₄アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基など)、カルボキシル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル基など)、カルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル基など)、C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など)、オキシ基、チオキシ基などが挙げられる。これらの置換基の数は、E環の大きさに応じて、例えば、1〜5個程度、好ましくは1または2個程度である。

【0129】Z環は、Yおよび窒素原子N以外に、酸素原子、酸素原子および硫黄原子から選択された少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよい複素環であってもよいが、オキシ化されていてもよい環であるのが好ましい。

【0130】Z環には、下記式(Z-1)

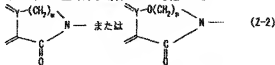
【0131】

【化29】



【0132】(式中、DとEは、Eに隣接する窒素原子とともに前記Z環を形成する基を示す)で表される含窒素複素環が含まれる。

【0133】Z環を形成するDおよびEとしては、少なくとも一方がオキシ化されていてもよいアルキレン基、オキシアルキレン基、イミノアルキレン基などが挙げられる。好ましいDおよびEはそれぞれオキシ化されていてもよいアルキレン基、オキシアルキレン基である場合*



(式中、mおよびpはそれぞれ1〜5の整数を示す)

【0139】で表される5〜9員含窒素複素環が含まれる。

【0140】「n」について

前記式中、nは1ないし6の整数を示し、1〜3の整数、特に1または2であるのが好ましい。さらに好ましくは、nは1である。

【0141】化合物(I)および(Ia)について

前記式(I)および式(Ia)で表される化合物におい

*が多い。DおよびEで表されるオキシ化されていてもよいアルキレン基、オキシアルキレン基、イミノアルキレン基は、Z環が5〜12員環、好ましくは5〜9員環を形成する炭素数を有するのが好ましい。なお、DおよびEで表されるアルキレン基の炭素数は、同一または異なっている。

【0134】好ましいDには、例えば、オキシ化されていてもよいC₁₋₇アルキレン基(特にオキシ化されていてもよいC₁₋₅アルキレン基)、C₁₋₇オキシアルキレン基(特にC₁₋₅オキシアルキレン基)、C₁₋₇イミノアルキレン基(特にC₁₋₅イミノアルキレン基)が含まれる。さらに好ましいDには、式-(CH₂)_m- (式中、mは1〜7)で表されるアルキレン基、式-O-(CH₂)_p- (式中、pは1〜7の整数)で表されるオキシアルキレン基、式-NH-(CH₂)_q- (式中、qは1〜7の整数)で表されるイミノアルキレン基が含まれる。上記式において、mおよびpは、それぞれ1〜5、特に2〜5であるのが好ましい。

【0135】好ましいEには、例えば、オキシ化されていてもよいC₁₋₅アルキレン基、特にオキシ化されていてもよい炭素数1または2のアルキレン基、なかでもオキシ化されていてもよいメチレン基が含まれる。

【0136】前記Z環に置換可能なオキシ基の数は特に制限されず、Z環の大きさに応じて1〜3程度の範囲から選択できるが、Z環が5〜10員である場合、オキシ基の数は1または2個程度である。オキシ基は、Dおよび/またはEの少なくともいずれか一方に置換されればよい。好ましいZ環において、オキシ基はEに置換している。

【0137】好ましいZ環において、Dは炭素数1〜5、特に炭素数2〜5のアルキレン基またはオキシアルキレン基であり、Eはオキシ化された炭素数1または2のアルキレン基、特に>C=Oである。好ましいZ環には、例えば、下記式(Z-2)

【0138】

【化30】



※、前記「M」

【0142】

【化31】

「-X-」≡「Y<」

【0143】「R^a」「R^b」「A環」「B環」「C環」「Z環」および「n」の組み合わせは特に制限されず、適当に組み合わせることにより化合物(I)、(Ia)を

構築できる。好ましい化合物(1)、(1a)は、前記好ましい懸架の「M環」

【0144】

【化32】



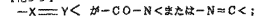
【0145】「R^a」「R^b」「A環」「B環」「C環」「Z環」および「n」を組み合わせるにより構築される。

【0146】前記式(1)、特に式(1a)で表される化合物のうち、好ましい化合物には、次のような化合物(以下、化合物(1)とも言う)または薬学上許容可能な塩が含まれる。

【0147】A環およびB環のうちいずれか一方が、炭素原子以外に、窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1または2個含む5または6員の複素環であり、他方がベンゼン環であり、A環およびB環は、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよい；C環が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基(好ましくはC₁₋₄アルキル基)およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基(好ましくはC₁₋₄アルコキシ基)から選ばれた1〜3個の置換基を有していてもよいベンゼン環；Z環を構成するDが-(CH₂)_n-(nは1〜7の整数を示す)または-O-(CH₂)_n-(nは1〜7の整数を示す)；Z環を構成するEが>C=O；

【0148】

【化33】



【0149】nが1である化合物または薬学上許容可能なその塩。

【0150】上記「5または6員の複素環」としては、例えば、ピリジン、ピラジン、ピロール、チオフェン、チアゾール、テトラヒドロピラジン、ピペリジンなどが挙げられ、具体的には、A環として、前記式(A-5)で表される複素環などが挙げられ、B環としては、前記式(B-7) (B-8)、特に前記式(B-10)で表されるベンゼン環などが挙げられる。

【0151】前記「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素原子などが含まれ、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロポエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などが挙げられ、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」には、上記アルキ

ル基またはハロゲン化アルキル基に加えて、ベンチル、ヘキシル基などが含まれる。

【0152】「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ基などが挙げられ、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」には、上記アルコキシ基またはハロゲン化アルコキシ基に加えて、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ基などが含まれる。

【0153】前記式(1)、特に式(1a)で表される化合物のうち、好ましい化合物には、次のような化合物または薬学上許容可能な塩も含まれる。

【0154】A環が、炭素原子以外に、1個の窒素原子または1個の硫黄原子を含む5または6員の複素環、例えば、下記式(A-7)で表される複素環；

【0155】

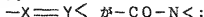
【化34】



【0156】B環が、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基から選ばれた1〜3個の置換基を有していてもよいベンゼン環；C環が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基から選ばれた1〜3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環；Z環を構成するDが-(CH₂)_n-(nは1〜7の整数を示す)または-O-(CH₂)_n-(nは1〜7の整数を示す)；Z環を構成するEが>C=O；

【0157】

【化35】



【0158】nが1である化合物または薬学上許容可能なその塩。

【0159】「ハロゲン原子」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」および「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」としては、上記化合物(1)の項で述べたのと同様の原子または基が例示できる。

【0160】より好ましくは、R^aおよびR^bが同一または相異なって水素原子または①C₁₋₆アルコキシ基、②C₁₋₆アルキルチオ基、③アミノ基、④C₁₋₇アシルアミノ基、⑤モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、⑥C₃₋₇環状アミノ基、⑦C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい5または6員の環状アミノ基、⑧C₁₋₆アル

キルスルホニルアミノ基または④C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、またはR^aおよびR^bが共に結合してハロゲン原子またはC₁₋₄アルキル基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジン環を形成し、B環が④ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基または③ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、C環が④ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、③ハロ

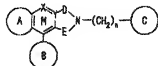
$-X=Y<$ が $-CO-N<$ または $-N=C<$ であり、

【0162】nが1である化合物またはその塩が含まれる。

【0163】化合物(T)のうち好ましい化合物には、例えば、下記一般式で表される化合物、その塩、およびそれらのプロドラッグが含まれる。

【0164】

【化37】



(式中、mは1〜7の整数、その他の記号は前記と同意義である)

【0169】mは2〜5の整数が好ましい。

【0170】上記式において、R^aおよびR^bがそれぞれ水素原子または(i)ハロゲン原子、(ii)(i)ヒドロキシ基、(iii)C₁₋₆アルコキシ基、(iv)C₁₋₆アルキルオキシ基、(v)C₁₋₇アルキルアミノ基、(vi)モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(vii)モノまたはジ-C₃₋₈シクロアルキルアミノ基、(viii)C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1〜3個含んでもよい5〜9員の環状アミノ基、(ix)C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基、(x)C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基および(xi)ハロゲン原子からなる群から選ばれる1〜5個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(iii)C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい、窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1〜3個(好ましくは、1または2個)含んでもよい5〜9員(好ましくは、6員)の環状アミノ基、(iv)カルボキシ基、(v)カルバモイル基および(vi)モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基からなる群から選ばれる置換基を示★50

*ゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、④C₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、⑤C₁₋₃アルコキシ基または⑥水酸基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、Z環がC₁₋₄アルキル基または水酸基で置換されていてもよくオキシ化されていてもよい5ないし10員の含窒素複素環系であり、
【0161】
【化36】

※【0165】(式中、DおよびEはオキシ化されていてもよいアルキレン基、その他の記号は前記と同意義である)

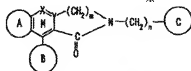
【0166】DおよびEは、それぞれ1つのオキシ基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基であるのが好ましい。

【0167】化合物(T)のうちさらに好ましい化合物には、例えば、下記一般式で表される化合物、その塩、およびそれらのプロドラッグが含まれる。

【0168】

【化38】

※



★すか；R^aおよびR^bが共に結合してA環を形成し、A環がC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の芳香族複素環(好ましくは、ピリジン環)を示し；B環が(i)ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(ii)C₁₋₆アルキルカルボニル基(ホルミルを含む)および(iii)カルボキシ基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₈₋₁₆アリール基(好ましくは、ベンゼン環)を示し；C環が(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基および(iii)C₁₋₁₀アルコキシ基からなる群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₆アリール基(好ましくは、ベンゼン環)であり；Z環が(i)C₁₋₆アルキル基、(ii)ヒドロキシ基および(iii)オキシ基からなる群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、Yおよび窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を含んでもよい5ないし12員の複素環を示す場合が好

ましい。

【0171】前記式(1)で表される化合物は塩を形成していてもよく、それが医薬品として用いられる場合、塩としては薬学上許容可能な塩が好ましい。

【0172】薬学上許容可能な塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、ニリン酸、臭化水素酸および硝酸などの無機酸との塩、または酢酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸、ナリチン酸、ナリチン酸およびステアリン酸などの有機酸との塩

【0173】本発明で用いる化合物(7)には、シス、トランス異性体などの立体異性体、ラセミ体の他、R体およびS体などの光学活性体も含まれる。また、Z環などの環の大きさによっては、コンホメーションによる異性体が生ずる場合があるが、このような異性体も化合物(7)に含まれる。

【0174】以下に化合物(1)および(1a)に含まれる化合物の中で好ましいものを示す。

(1) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 11-ジオキソ-11H-ピラジノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン(以下、化合物No. 1と略称する場合がある。)

(2) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ[1, 4]ジアゼピノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン(以下、化合物No. 2と略称する場合がある。)

(3) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

(4) 6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-7-(2-メトキシベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ[1, 4]ジアゼピノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

(5) 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-7-(2-メトキシベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

(6) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14-オクタヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 14-ジオキソ[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

(7) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-

6, 12-ジオキソ-5-フェニル[1, 4]ジアゼピノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

(8) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

(9) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[1, 2-b][2, 7]ナフチリジン

(10) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11-デカヒドロ-2-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[1, 2-b][2, 7]ナフチリジン

(11) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピン

(12) (9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ[1, 4]ジアゼピノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

(13) (9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 12-ジオキソ-5-フェニル[1, 4]ジアゼピノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

(14) (9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ[1, 4]ジアゼピノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

(15) (±)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

(16) (±)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

(17) (9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

(18) (9R) -7- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5- (4-メチルフェニル) -6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン (以下、化合物 No. 3 と略称する場合がある。)

(19) (9S) -7- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(20) (9S) -7- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5- (4-メチルフェニル) -6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(0175) (21) 4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル-1H-ピリド [2, 3-e] [1, 4] ジアゼピン

(22) 5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(23) 4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(24) 5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(25) (±) -7- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-ヒドロキシ-5- (4-メチルフェニル) -6, 12-ジオキソ [1, 4] ジアゼピン [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(26) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-6, 12-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゼピン [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(27) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(28) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14-オクタヒドロ-6, 14-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(29) 7- (3, 4-ジクロロベンジル) -6, 7, 50

8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-6, 12-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゼピン [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(30) 7- (3, 4-ジクロロベンジル) -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(0176) (31) (S) -5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 8-ジメチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(32) (R) -5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 8-ジメチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(33) 4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(34) 5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-9-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(35) 4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(36) 5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-9-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(37) 8-アセトキシメチル-4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド- [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(38) 9-アセトキシメチル-5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(39) 4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -8-クロロメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(40) 4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メトキシメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(0177) (41) 4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ

-8-(2-メチルエチル)-5-オキソ-6-フェニ
 ルビリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン
 (42) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチル
 チオメチル-5-オキソ-6-フェニルビリド [3, 2-
 f] [1, 4] オキサゼビン
 (43) 8-アミノメチル-4-[3, 5-ビス(トリ
 フルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラ
 ヒドロ-5-オキソ-6-フェニルビリド [3, 2-
 f] [1, 4] オキサゼビン
 (44) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチル
 アミノメチル-5-オキソ-6-フェニルビリド [3,
 2-f] [1, 4] オキサゼビン
 (45) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-8-ジメチルアミノメチル-2, 3, 4, 5-
 テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルビリド
 [3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン
 (46) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-8-シクロプロピルアミノメチル-2, 3,
 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルビリ
 ド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン
 (47) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-(N-メ
 チルピペラジノメチル)-5-オキソ-6-フェニル
 ビリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン
 (48) 8-アセチルアミノメチル-4-[3, 5-ビス
 (トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-
 テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルビリド
 [3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン
 (49) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メタン
 スルホニルアミノメチル-5-オキソ-6-フェニル
 ビリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン
 (50) 6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3, 9-ジ
 メチル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルビリド
 [2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン
 【0178】(51) 6-[3, 5-ビス(トリフルオ
 ロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘ
 キサヒドロ-9-メチル-5, 10-ジオキソ-4-フ
 エニルビリド [2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン
 (52) 6-ベンジル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘ
 キサヒドロ-3, 9-ジメチル-5, 10-ジオキソ-
 4-フェニルビリド [2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン
 (53) 6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-9-エチル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘ
 キサヒドロ-3-メチル-5, 10-ジオキソ-4-フ
 エニルビリド [2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン

(54) 6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-
 3, 10-ジメチル-5, 11-ジオキソ-4-フェ
 ニル-5H-ビリド [2, 3-g] [1, 5] ジアゾニ
 ン
 (55) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-8-ヒドロキシメチル-2, 3, 4, 5-テ
 トラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルビリド [3, 2-
 f] [1, 4] オキサゼビン
 (56) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-
 6-フェニルビリド [3, 2-f] [1, 4] オキサ
 ゼビン-8-カルボン酸
 (57) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-
 6-フェニルビリド [3, 2-f] [1, 4] オキサ
 ゼビン-8-カルボキシミド
 (58) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-N-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
 5-オキソ-6-フェニルビリド [3, 2-f]
 [1, 4] オキサゼビン-8-カルボキシミド
 (59) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-N, N-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラ
 ヒドロ-5-オキソ-6-フェニルビリド [3, 2-
 f] [1, 4] オキサゼビン-8-カルボキシミド
 (60) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-N-n-プロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒ
 ドロ-5-オキソ-6-フェニルビリド [3, 2-f]
 [1, 4] オキサゼビン-8-カルボキシミド
 【0179】(61) 4-[3, 5-ビス(トリフルオ
 ロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒド
 ロ-5-オキソ-6-フェニル-8-ヒペリジノカルボニ
 ルビリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン
 (62) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-モルホ
 リノカルボニル-5-オキソ-6-フェニルビリド
 [3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン
 (63) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-[1-
 (4-メチルピペラジニル)カルボニル]-5-オキソ-
 6-フェニルビリド [3, 2-f] [1, 4] オキサ
 ゼビン
 (64) 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-
 6-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジ
 ル)ビリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン
 (65) 4-(3, 4-ジクロロベンジル)-2, 3,
 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルビ
 リド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン
 (66) 4-(3, 4-ジメトキシベンジル)-2,
 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル

47

ビリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン
 (67) 4-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
 -5-オキソ-6-フェニルビリド [3, 2-f]
 [1, 4] オキサゼピン
 (68) 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6-オキソ-
 7-フェニル-5- [3, 4, 5-トリメトキシベンジ
 ル]-6H-ビリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゼ
 シン
 (69) (S)-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テ
 ラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6
 H-ビリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゼシン
 (70) (R)-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テ
 ラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6
 H-ビリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゼシン
 【0180】(71) (S)-5- [3, 5-ビス (トリ
 フルオロメチル) ベンジル]-2, 3, 4, 5-テ
 ラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6
 H-ビリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゼシン
 (72) (R)-5- [3, 5-ビス (トリフルオロメ
 チル) ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3
 -メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ビリド
 [2, 3-b] [1, 5] オキサゼシン
 (73) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-
 ヘキサヒドロ-5- (4-メチルフェニル)-6, 13
 -ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-
 g] [1, 7] ナフチリジン
 (74) (9R)-7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 1
 0, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5- (4-メチ
 ルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1,
 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
 (75) (9S)-7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 1
 0, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5- (4-メチ
 ルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1,
 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
 (76) (9R)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサ
 ヒドロ-9-メチル-5- (4-メチルフェニル)-
 6, 13-ジオキソ-7- (3, 4, 5-トリメトキシ
 ベンジル)-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-
 g] [1, 7] ナフチリジン
 (77) (9S)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサ
 ヒドロ-9-メチル-5- (4-メチルフェニル)-
 6, 13-ジオキソ-7- (3, 4, 5-トリメトキシ
 ベンジル)-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-
 g] [1, 7] ナフチリジン
 (78) (9R)-7- (3, 5-ジメトキシベンジ
 ル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-
 -メチル-5- (4-メチルフェニル)-6, 13-ジ
 オキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g]
 [1, 7] ナフチリジン
 (79) 4-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ 50

48

5-オキソ-6- (4-メチルフェニル) ビリド
 [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン
 (80) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベ
 ンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ
 -6- (4-メチルフェニル) ビリド [3, 2-f]
 [1, 4] オキサゼピン
 【0181】(81) (S)-5-ベンジル-2, 3,
 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-7- (4-メチル
 フェニル)-6-オキソ-6H-ビリド [2, 3-b]
 [1, 5] オキサゼシン
 (82) (S)-5- [3, 5-ビス (トリフルオロメ
 チル) ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-
 メチル-7- (4-メチルフェニル)-6-オキソ-6
 H-ビリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゼシン
 (83) (9R)-7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチ
 ル) ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ
 -5- (4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-
 6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-
 g] [1, 7] ナフチリジン
 (84) (9R)-7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチ
 ル) ベンジル]-5- (4-ホルミルフェニル)-6, 7,
 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-
 ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g]
 [1, 7] ナフチリジン
 (85) (9R)-7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチ
 ル) ベンジル]-5- (4-ホルミルフェニル)-6, 7,
 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-
 ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g]
 [1, 7] ナフチリジン
 (86) (9R)-7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチ
 ル) ベンジル]-5- (4-カルボキシフェニル)-6, 7,
 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-
 ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g]
 [1, 7] ナフチリジン
 (87) (9R)-7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチ
 ル) ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ
 -9-メチル-5- (4-メチルフェニル)-6, 13-
 ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1,
 7] ナフチリジン N-オキシド
 (88) (9R)-7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチ
 ル) ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ
 -5- (4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-
 6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-
 g] [1, 7] ナフチリジン N-オキシド
 (89) (9R)-7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチ
 ル) ベンジル]-5- (4-カルボキシフェニル)-6, 7,
 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-
 ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g]
 [1, 7] ナフチリジン N-オキシド
 (90) (9S)- [10, 10, 11, 11-²H₄]-

7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-
 -8,9,10,11-テトラヒドロ-5-(4-ヒドロ
 キシメチルフェニル)-9-メチル-7H-[1,4]
 ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン-6,
 13-ジオン(上記(83)の化合物のd₄体)
 【0182】(91)(9S)-[10,10,11,11-²H₄]-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチ
 ル)ベンジル]-5-(4-ホルミルフェニル)-8,
 9,10,11-テトラヒドロ-9-メチル-7H-
 [1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリ
 ジン-6,13-ジオン(上記(84)の化合物のd
 4体)
 (92)(9S)-[10,10,11,11-²H₄]-7-
 [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]
 -5-(4-カルボキシフェニル)-8,9,10,11-
 テトラヒドロ-9-メチル-7H-[1,4]ジアゾ
 シノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン-6,13-
 ジオン(上記(86)の化合物のd₄体)
 (93)(9R)-7-[3,5-ジ(ベンジルオキ
 シ)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサ
 ヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-
 6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ
 [2,1-g][1,7]ナフチリジン
 (94)(9R)-7-[3,5-ジヒドロキシベンジ
 ル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-
 メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジ
 オキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g]
 [1,7]ナフチリジン
 (95)(9R)-7-[3,5-ジエトキシベンジ
 ル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9
 -メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジ
 オキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g]
 [1,7]ナフチリジン
 (96)(9R)-7-[3,5-ジ(1-メチルエチ
 ルオキシ)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-
 ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェ
 ニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジア
 ゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン
 (97)(9R)-7-[3,5-ジメトキシベンジ
 ル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9
 -メチル-6,13-ジオキソ-5-フェニル-13H
 -[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフ
 チリジン
 (98)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオ
 ロメチル)ベンジル]-5-(4-クロロフェニル)-
 6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチ
 ル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾ
 シノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン
 (99)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオ
 ロメチル)ベンジル]-5-(3,4-ジクロロフェニ
 ル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-
 メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジ
 アゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン
 (100)(9R)-7-(3,5-ジメトキシベンジ
 ル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-6,7,
 8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,
 13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,
 1-g][1,7]ナフチリジン
 (101)(9R)-7-(3,5-ジメ
 チルベンジル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサ
 ヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-
 6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ
 [2,1-g][1,7]ナフチリジン
 (102)(9R)-7-(3,5-ジクロロベンジ
 ル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-
 メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジ
 オキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g]
 [1,7]ナフチリジン
 (103)(9R)-5-(3,4-ジクロロフェニ
 ル)-7-(3,5-ジメチルベンジル)-6,7,
 8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,
 13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,
 1-g][1,7]ナフチリジン
 (104)(9R)-7-(3,5-ジメトキシベンジ
 ル)-5-(4-フルオロフェニル)-6,7,8,
 9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-
 ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-
 g][1,7]ナフチリジン
 (105)(9R)-5-(4-クロロフェニル)-7-
 -(3,5-ジメトキシベンジル)-6,7,8,9,
 10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジ
 オキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g]
 [1,7]ナフチリジン
 (106)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオ
 ロメチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニ
 ル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メ
 チル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジア
 ゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン
 (107)(±)-7-[3,5-ビス(トリフルオ
 ロメチル)ベンジル]-9-エチル-6,7,8,9,
 10,11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニ
 ル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジア
 ゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン
 (108)(±)-7-[3,5-ビス(トリフルオ
 ロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘ
 キサヒドロ-9-(1-メチルエチル)-5-(4-メ
 チルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,
 4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン
 (109)(±)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-
 7-(3,5-ジメトキシベンジル)-9-エチル-

ル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-
 メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジ
 アゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン
 (100)(9R)-7-(3,5-ジメトキシベンジ
 ル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-6,7,
 8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,
 13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,
 1-g][1,7]ナフチリジン
 【0183】(101)(9R)-7-(3,5-ジメ
 チルベンジル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサ
 ヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-
 6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ
 [2,1-g][1,7]ナフチリジン
 (102)(9R)-7-(3,5-ジクロロベンジ
 ル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-
 メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジ
 オキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g]
 [1,7]ナフチリジン
 (103)(9R)-5-(3,4-ジクロロフェニ
 ル)-7-(3,5-ジメチルベンジル)-6,7,
 8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,
 13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,
 1-g][1,7]ナフチリジン
 (104)(9R)-7-(3,5-ジメトキシベンジ
 ル)-5-(4-フルオロフェニル)-6,7,8,
 9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-
 ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-
 g][1,7]ナフチリジン
 (105)(9R)-5-(4-クロロフェニル)-7-
 -(3,5-ジメトキシベンジル)-6,7,8,9,
 10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジ
 オキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g]
 [1,7]ナフチリジン
 (106)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオ
 ロメチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニ
 ル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メ
 チル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジア
 ゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン
 (107)(±)-7-[3,5-ビス(トリフルオ
 ロメチル)ベンジル]-9-エチル-6,7,8,9,
 10,11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェ
 ニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジ
 アゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン
 (108)(±)-7-[3,5-ビス(トリフルオ
 ロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘ
 キサヒドロ-9-(1-メチルエチル)-5-(4-メ
 チルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,
 4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン
 (109)(±)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-
 7-(3,5-ジメトキシベンジル)-9-エチル-

6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチジン
 (110) (±)-5-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-(3, 5-ジメトキシベンジル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-(1-メチルエチル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチジン

【0184】化合物またはその塩の製造方法

化合物(T)は、特開平9-263585号公報または特開平10-109989号公報に記載の方法に従って製造することができる。

【0185】上記(1)~(82)の化合物は、特開平9-263585号公報の実施例に記載に基づき製造することができる。上記(83)~(92)の化合物は、特開平10-109989号公報の実施例に記載に基づき製造することができる。上記(93)~(110)の化合物は、特開平9-263585号公報または特開平10-109989号公報の実施例に準じて製造することができる。

【0186】化合物(T)のうちプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(1)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(1)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(1)に変化する化合物をいう。

【0187】化合物(1)のプロドラッグとしては、化合物(1)のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、化合物(1)のアミノ基がエトコソニル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジメチル化、ヒバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等)；化合物(1)の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、化合物(1)の水酸基がアセチル化、バシメチル化、プロパノイル化、ヒバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)；化合物(1)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(1)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ヒバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(1)から製造することができる。

【0188】また、化合物(1)またはその塩のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的條件で化合物(1)に変化するものであってもよい。

【0189】化合物(T)は、カササイシンにより誘発される気管の血管透過性の亢進抑制作用の他、優れたタキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンスP受容体拮抗作用を有する。化合物(T)は、毒性が低く、安全である。

【0190】NK-1受容体アンタゴニストと併用するNK-2受容体アンタゴニストとしては、GR159897、GR149861、SR48968 (saredutan)、SR144190、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL1051212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281などのピリジン誘導体、RPR-106145などのペルヒドロイソインドール誘導体、SB-414240などのキノリン誘導体、ZM-253270などのピロリジン誘導体、MEN11420 (nepepudin)、SCH217048、L-659877、PD-147714 (CAN-2291)、MEN10376、S16474などのアゾイドペプチド誘導体、その他、GR10679、DNK333、GR94800、UK-224671、MEN10376またはそれらの塩などが挙げられる。

【0191】これらのうち、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281、ZD6021、S16474、DNK333などは、NK-1受容体アンタゴニスト作用とNK-2受容体アンタゴニスト作用を併有する化合物 (NK₁-NK₂ dual antagonist) である。従って、本発明の併用薬において、NK₁-NK₂ dual antagonistを用いる場合、NK-1受容体アンタゴニスト、NK-2受容体アンタゴニストもしくは抗コリン剤との併用、またはNK₁-NK₂ dual antagonist単独で用いることもできる。

【0192】本発明で用いられる抗コリン剤としては、例えば、アトロピン、スコボラミン、ホマトロピン、トロピカミド、シクロセントラート、臭化ピラルスコボラミン、臭化アロパントレート、臭化メチルベナクチジウム、臭化メベンゾラート、フラボキサート、ビレンゼピン、臭化イプラトピウム、トリヘキシフェニジル、オキシブチニン、アロピベリン、グリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トスビウムまたはその塩(例、硫酸アトロピン、臭化水素酸スコボラミン、臭化水素酸ホマトロピン、塩酸シクロセントラート、塩酸フラボキサート、塩酸ビレンゼピン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩化オキシブチニン、酒石酸トルテロジンなど)などが挙げられ、なかでも、オキシブチニン、プロ

ビペリン、グリフェナジン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスビウムまたはその塩(例、塩化オキシブチニン、酒石酸トルテロジンなど)が好適である。また、化合物(7)と併用し得る薬物としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスナグミンなど)が好適である。

【0193】本発明の併用薬は、タキニン受容体拮抗作用に關与する疾患の予防・治療として有用である。具体的には、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イタ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど)に対する、炎症もしくはアレルギー性疾患(例えば、アトピー、皮膚炎、ヘルペス、乾癬、喘息、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、喀痰、鼻炎、リウマチ関節炎、変形性関節炎、骨粗鬆症、多発性硬化症、結膜炎、膀胱炎など)、疼痛、偏頭痛、神経痛、掻痒、咳、HIV感染症、さらに中枢神経系の疾患(例えば、精神分裂症、パーキンソン病、心身症、痴呆(例えば、アルツハイマー病など)など)、消化器疾患(例えば、過敏性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ウレアーゼ陽性のラセン状グラム陰性菌(例えば、ヘリコバクター・ピロリなど)に起因する異常(例えば、胃炎、胃潰瘍など)など)、嘔吐、排尿異常(例えば、頻尿、尿失禁など)、循環器疾患(例えば、狭心症、高血圧、心不全、血栓症など)および免疫異常などの疾患に対する安全な予防・治療として有用である。特に、本発明の併用薬は、タキニン受容体拮抗剤、ならびに、頻尿、尿失禁などの排尿異常の改善剤および治療薬として有用である。

【0194】さらに、本発明の併用薬は、うつ病、不安神経症、躁鬱病、自律神経失調症などの疾患の予防・治療剤としても有用である。

【0195】本発明の併用薬には、(1)2成分(NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニスト、NK-1受容体アンタゴニストと抗コリン剤)または3成分(NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストと抗コリン剤)を含有する医薬組成物、(2)2成分または3成分が別個に製剤化されたもののいずれもが含まれる。また、本発明の併用薬には、NK1-NK2 dual antagonistの1成分のみを含有する頻尿、尿失禁の予防・治療用医薬組成物も含まれる。

【0196】本発明の併用薬は、各有効成分(NK-1受容体アンタゴニスト、NK-2受容体アンタゴニスト、抗コリン剤)を、別々にあるいは同時に、そのまゝもしくは薬学上許容可能な担体などと混合し、たとえば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの固形製剤、シロップ剤、乳剤、注射剤(皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、点滴法を含む)などの液剤、舌下錠、パッカ、トローチ剤、マイクrokapsel等の徐放性製剤、口腔内速崩壊剤、坐剤として経口または経非経口的に投与することができる。また、パッチ剤、パップ剤、軟膏剤(クリーム剤も含む)、硬膏剤、テープ剤、ローション

剤、液剤、懸濁剤、乳剤、噴霧剤などの経皮投与製剤とすることもできる。

【0197】上記薬学上許容可能な担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗凝剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

【0198】上記賦形剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなどが挙げられる。

【0199】上記滑沢剤の好適な例としては、例えば、ステアリン酸、ステアリルセタグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

【0200】上記結合剤の好適な例としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビヤガム、ゼラチンなどが挙げられる。

【0201】上記崩壊剤の好適な例としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメチルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。

【0202】上記溶剤の好適な例としては、例えば、注射用水、生理食塩水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トモロシ油などが挙げられる。

【0203】上記溶解補助剤の好適な例としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0204】上記懸濁化剤の好適な例としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤;例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0205】上記等張化剤の好適な例としては、例えば、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

【0206】上記緩衝剤の好適な例としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

【0207】無痛化剤の好適な例としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

【0208】上記防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

【0209】上記抗酸化剤の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0210】上記着色剤の好適な例としては、例えば、水溶性食用タール色素、水不溶性レーキ色素、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラ等）などが挙げられる。

【0211】上記甘味剤の好適な例としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスバチン、ステビアなどが挙げられる。

【0212】これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

【0213】例えば、本発明の併用薬における各有効成分は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HDD 60（日光ケミカル製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ヒドロ硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶性剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸およびそのアルカリ金属塩、クエン酸およびそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に製し、注射剤とすることができる。

【0214】経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の併用薬における各有効成分を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マ

グネシウム、ポリエチレングリコール 6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与用製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、アルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ）、メタクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

【0215】例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の併用薬における各有効成分を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド（例、カカオ脂、ウイテプゾール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など）、中級脂肪酸（例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など）、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【0216】上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

【0217】徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に製して投与するのが好ましい。

【0218】本発明の併用薬は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に製するか、坐剤などの直腸投与用製剤に製するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

【0219】NK-1受容体アンタゴニスト、NK-2受容体アンタゴニストおよび抗コリン剤は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

【0220】以下に、本発明の併用薬における〔1〕注射剤およびその調製、〔2〕徐放性製剤または速放性製剤およびその調製、〔3〕舌下錠、パッカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

【0221】〔1〕注射剤およびその調製
本発明の併用薬における各有効成分を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩および/またはサリチル酸塩を含有させてもよい。

【0222】該注射剤は、本発明の併用薬における各有

効成分と所望により安息香酸塩および/またはサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

【0223】上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

【0224】本発明の併用薬における各有効成分の注射剤中の濃度は0.5～5.0w/v%、好ましくは3～20w/v%程度である。また安息香酸塩および/またはサリチル酸塩の濃度は0.5～5.0w/v%、好ましくは3～20w/v%程度である。

【0225】また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ヒドロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マコゴール等）、可溶化剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸およびそのアルカリ金属塩、クエン酸およびそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（過グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

【0226】注射剤にpH調節剤の添加によりpH2～12好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

【0227】注射剤は、本発明の併用薬における各有効成分と所望により安息香酸塩および/またはサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

【0228】注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば煮沸滅菌、高温加熱滅菌などを行うことにより注射剤として提供することができる。

【0229】注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高温加熱滅菌するのがよい。

【0230】さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液に抗菌性を付与した製剤としてもよい。

【0231】〔2〕徐放性製剤または速放性製剤およびその調製

本発明の併用薬における各有効成分を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

【0232】被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどの

セルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸/メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート/シノナモエチルメタクリレート/アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アクリルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオドラギットRS-100、RL-100、RS-30D、RL-30D、RL-P0、RS-P0（アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩ジメチル・アモニウムエチル共重合体）、オドラギットNE-30D（メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラブリワックス（フロイント産業）など）の硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

【0233】膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

【0234】このような酸性の解離基を有しpH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium polycarbophil）（これらはいずれもBFGグッドリッチ社製）、ハイビスワックス（103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

【0235】徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよい。

【0236】該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアリル基またはカルボキシアリル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

【0237】徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90%（w/w）、好ましくは約35ないし約80%（w/w）、さらに好ましくは約4

0ないし約75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約5ないし約40% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w)は被膜剤液から溶媒(例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等)を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

【0238】徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

【0239】I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核(以下、単に核と称することがある)の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

【0240】核が顆粒または細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし約2,000 μm 、さらに好ましくは約500ないし約1,400 μm である。

【0241】核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、凝集防止剤、潤滑剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

【0242】核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w)である。

【0243】核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

【0244】結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニックス68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム(ECG505)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン(クロスボイドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HP C)などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン

酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

【0245】核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール(例、メタノール、エタノールなど)等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や溶融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100 μm ないし約1,500 μm であるものが好ましい。

【0246】核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基またはカルボキシル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w)である。

【0247】防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

【0248】II. 核の被膜剤による被覆
前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質およびpH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

【0249】核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

【0250】被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマーまたは親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

【0251】被膜剤の被覆量は、核(防護剤の被覆量を含まない)に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし約35% (w/w)である。

【0252】被膜剤液の溶媒としては水または有機溶媒を単独あるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比(水/有機溶媒;重量比)は、約1ないし約100%の範囲で変化させることができ、好ましくは約1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するもの

61

であれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカン、アセトニトリル、クロロホルム、メチルクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水および水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤溶液中に被膜剤溶安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

【0253】噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

【0254】被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

【0255】速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒状、丸粒、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

【0256】速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される相体、添加剤や賦形剤（以下これらを総称して賦形剤とも言う）を含んではいてもよい。用いられる賦形剤は、製剤分野で賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アピセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-スチレンなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種または二種以上を組み合わせて使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4、5〜約99、4w/w%、好ましくは約20〜約98、5w/w%、さらに好ましくは約30〜約97w/w%である。

【0257】速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0、5〜約95%、好ましくは約1〜約60%の範囲から適宜選択することができる。

【0258】速放性製剤が経口固形製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作

62

るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクシジル）、クロスボドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスパロタブ）、部分α化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられる。これらの崩壊剤は、一種または二種以上を組み合わせて使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0、05〜約30w/w%、好ましくは約0、5〜約15w/w%である。

【0259】速放性製剤が経口固形製剤である場合、経口固形製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固形製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルラン、デキスリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、増味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

【0260】上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

【0261】速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒状に形成する場合、前記速放性製剤の核の調製法と同様の手法により、パーチクルグラニューケーター、万能練合機（飯炊工所製）、流動層造粒機FD-5S（バウレック社）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

63

【0262】このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせで投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

【0263】〔3〕舌下錠、バックカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バックカル製剤、口腔内速崩壊剤として本発明の併用薬を製する場合は、錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘貼付錠（フィルム）であってもよい。

【0264】舌下錠、バックカルまたは口腔内速崩壊剤としては、抗ロキシリンまたはNK-2受容体アンタゴニストと賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有してもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるためにβ-シクロデキストリンまたはβ-シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリンなど）などを含有してもよい。

【0265】上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水ケイ酸、ケイ酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの疎水性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラカガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィルなどが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロ

64

ースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

【0266】舌下錠、バックカルまたは口腔内速崩壊剤は、本発明の併用薬における各有効成分と上記したような賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時にもしくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バックカル錠または口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前体において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加温・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

【0267】粘貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の併用薬における各有効成分および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカーボフィル、カルボボール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10〜1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶媒を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温もしくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断されよい。

【0268】好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の併用薬における各有効成分と、本発明の併用薬における各有効成分とは不活性である水溶性もしくは水沈散性キャリアーとの網状体からなる固形状の急速崩壊投与物が挙げられる。該網状体は、本発明の併用薬における各有効成分を適当な溶媒に溶解した溶液から構成されている固形状の組成物から溶媒を蒸発させることによって得られる。

【0269】該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の併用薬における各有効成分に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

【0270】該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ（psyllium）種子タンパクなどの動物性タンパク類もしくは植物性タンパク類；アラビアガム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのコム質物質；多糖類；アルギ

65

ン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン・アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにクイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

【0271】マトリックス形成剤は、その1種もしくはそれ以上を、固形成の前に、溶液または懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、NK-1受容体アンタゴニスト、抗コリン剤またはNK-2受容体

【0272】保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香料、甘味料もしくは食味マスキング剤などの二次成分を許組成物中に含有させてもよい。適当な保存剤としては、パラベン類、ソルビン酸が挙げられる。適当な酸化防止剤としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸が挙げられる。適当な界面活性剤としては、ポリソルベート80、マクロゴールが挙げられる。適当な増粘剤としては、天然ガム類、セルロース誘導体が挙げられる。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラルド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香料としては、ミント、ラズベリー、甘苣、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カaramel、バニラ、チェリーならびにグレープのフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフインが含まれる。

【0273】製剤には通常約0.1〜約50重量%、好ましくは約0.1〜約30重量%の本発明の併用薬における各有効成分を含み、約1分〜約60分の間、好ましくは約1分〜約15分の間、より好ましくは約2分〜約5分の間に（水に）本発明の併用薬における該各有効成分の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、

66

舌下錠、バツカルなど）や、口腔内に入れて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

【0274】上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10〜約99重量%、好ましくは約3〜約90重量%である。β-シクロデキストリンまたはα-シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0〜約30重量%である。清沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01〜約10重量%、好ましくは約1〜約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1〜約90重量%、好ましくは、約10〜約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1〜約50重量%、好ましくは約10〜約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1〜約30重量%、好ましくは約10〜約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1〜約10重量%、好ましくは約1〜約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味料、防腐剤などの添加剤を必要に応じて含有していてもよい。

【0275】本発明の併用薬の一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されない。本発明の併用薬における各有効成分の投与量は、副作用が問題とならない範囲であれば、特に限定されないが、通常、経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.005〜約100mg、好ましくは約0.05〜約50mgであり、更に好ましくは約0.2〜約30mgであり、これを通常1日1〜3回に分けて投与する。

【0276】本発明の併用薬における各有効成分は、副作用が問題とならない範囲であればどのような量を設定することも可能である。本発明の併用薬における各有効成分としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で、哺乳動物1kg体重あたり約0.001〜20000mg程度、好ましくは約0.01〜5000mg程度、さらに好ましくは、約0.1〜1000mg程度であり、これを通常1日1〜4回に分けて投与する。

【0277】本発明の併用薬を投与するに際しては、2または3成分を同時期に投与してもよいが、1成分を先に投与した後、他の成分を投与してもよい。また、2成分を1つの製剤とし、1成分を別の製剤として、別々または同時に投与してもよい。時間差を置いて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを先に投与する場合、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを投与した後1分〜3日以後

内、好ましくは10分〜1日以内、より好ましくは15分〜1時間以内にNK-1受容体アンタゴニストを投与する方法が挙げられる。NK-1受容体アンタゴニストを先に投与する場合、NK-1受容体アンタゴニストを投与した後、1分〜1日以内、好ましくは10分〜6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを投与する方法が挙げられる。

【0278】好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニスト約0.001〜約200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された化合物(T)約0.005〜約100mg/kgを1日量として経口投与する。

【0279】本発明の併用薬において、製剤全体に対する化合物(T)の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対して0.01〜100重量%程度、好ましくは0.1〜50重量%程度、さらに好ましくは0.5〜20重量%程度である。

【0280】NK-1受容体アンタゴニストの作用点10は、脊髄を含む中枢神経系であると考えられている。一方、NK-2受容体アンタゴニストや抗コリン剤の作用点は、末梢神経系であると考えられている。従って、こ*

参考例1

- | | |
|-----------------------|--------|
| (1) 化合物No. 3 | 10.0mg |
| (2) 乳糖 | 60.0mg |
| (3) コーンスターチ | 35.0mg |
| (4) ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 3.0mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 2.0mg |

化合物No. 3 10.0mgと乳糖60.0mgおよびコーンスターチ35.0mgとの混合物を、10重量%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液0.03ml(ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして3.0mg)を用いて顆粒化した後、40℃で乾燥し篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0mgと混合し、圧縮した。得られた錠剤を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアガムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが能率した錠剤をミツロウで覆出してコート錠を得た。

【0285】参考例2

- | | |
|------------------|--------|
| (1) 化合物No. 3 | 10.0mg |
| (2) 乳糖 | 70.0mg |
| (3) コーンスターチ | 50.0mg |
| (4) 可溶性デンプン | 7.0mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0mg |

化合物No. 3 10.0mgとステアリン酸マグネシウム3.0mgと可溶性デンプンの水溶液0.07ml(可溶性デンプンとして7.0mg)で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0mgおよびコーンスターチ50.0mgと混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

*のように作用点の異なる薬物を併用することにより、単独投与する場合に比べて、それらの投与量を軽減することができ、少量で十分な頻度、損失禁の治癒効果を発揮することができる。

【0281】NK-1受容体アンタゴニストと抗コリン剤および/またはNK-2受容体アンタゴニストを併用することにより、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを単独投与する場合に比べて、それらの投与量を少なくすることができ、例えば、抗コリン剤が有する口渇等の副作用の軽減を図ることができる。

【0282】本明細書において、特に明記していないでも、NK-1受容体アンタゴニストとの語は、NK-1受容体アンタゴニストおよびその塩ならびにそれらのプロドラッグを包含し、また、NK-2受容体アンタゴニストとの語はNK-2受容体アンタゴニストおよびその塩ならびにそれらのプロドラッグを包含する。

【0283】以下に、参考例、実施例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変換させてもよい。

【0284】

【実施例】

30※【0286】参考例3

- | | |
|-----------|--------|
| 化合物No. 3 | 200mg |
| 安息香酸ナトリウム | 200mg |
| 注射用蒸留水 | 全量 2ml |
- 化合物No. 3および安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。

【0287】参考例4

- | | |
|-----------|--------|
| 塩化オキシブチニン | 200mg |
| 安息香酸ナトリウム | 200mg |
| 注射用蒸留水 | 全量 2ml |

40 塩化オキシブチニンおよび安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。

【0288】参考例5

- | | |
|-----------|--------|
| 酒石酸トルテロジン | 200mg |
| 安息香酸ナトリウム | 200mg |
| 注射用蒸留水 | 全量 2ml |

酒石酸トルテロジンおよび安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。

【0289】参考例6

- | | |
|--------------|-------|
| 塩酸(±)SR48968 | 200mg |
| 安息香酸ナトリウム | 200mg |

注射用蒸留水

全量 2 ml

塩酸(±)SR48968および安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。

【0290】実施例1

参考例1〜3の何れかの製剤と参考例4の製剤をそれぞれ別々に投与して併用する。

【0291】実施例2

参考例1〜3の何れかの製剤と参考例5の製剤をそれぞれ別々に投与して併用する。

【0292】実施例3

参考例1〜3の何れかの製剤と参考例6の製剤をそれぞれ別々に投与して併用する。

【0293】実施例4

参考例1〜3のいずれかの製剤と参考例4の製剤と参考例6の製剤をそれぞれ別々に投与して併用する。

【0294】試験例1

化合物No. 3と塩酸(±)SR48968の頻尿、尿失禁*

表1. ウレタン麻酔モルモットの膀胱容量に対するタキキニン NK-1 受容体

アンタゴニストとタキキニン NK-2 受容体アンタゴニストの併用効果

タキキニン NK-1 投与の有無 (200 mg/kg, i.p.)	薬物、膀胱内投与 (用量, mg/kg)	膀胱容量		
		投与前 (ml)	投与後 (ml)	増加率 (%)
-	-	1.89±0.23	-	-
+	溶媒	1.10±0.37	0.94±0.12	3.8±14.1
+	化合物 No.3 (0.3)	1.08±0.14	1.05±0.14	-0.28±5.3
+	SR48968 (10)	0.99±0.08	1.03±0.09	3.8±3.3
+	化合物 No.3 (0.3) +SR48968 (10)	1.02±0.14	1.82±0.28	55.0±10.1*

値は5〜7例の平均値±標準誤差を示す。

* p<0.05 (対溶媒投与対照群, ダネット検定)

【0296】薬物は溶媒(N,N-dimethylacetamide-polyethylene glycol 400 (V/V, 1:1))に溶解して静脈内投与した。データは平均±標準誤差で示した。

【0297】試験例2

化合物No. 3と塩酸オキシブチニンの頻尿、尿失禁抑制作用に関する併用効果を、シクロフォスファミド誘発頻尿ラットにおけるウレタン麻酔下の膀胱容量を増大させる能力により示した。シクロフォスファミド200 mg/kgまたは溶媒を腹腔内投与し、翌日、膀胱容量に対する試験を行った。尿を引き抜くことで膀胱内を空とした後、生理食塩水を一定速度(0.3 ml/分)で膀胱

* 禁抑制作用に関する併用効果を、シクロフォスファミド誘発頻尿ラットにおけるウレタン麻酔下の膀胱容量を増大させる能力により示した。シクロフォスファミド200 mg/kgまたは溶媒を腹腔内投与し、翌日、膀胱容量に対する試験を行った。尿を引き抜くことで膀胱内を空とした後、生理食塩水を一定速度(0.3 ml/分)で膀胱内に注入することで排尿を誘発した。この操作を繰り返し安定した膀胱容量(排尿誘発までに注入された生理食塩水量)を確認後、化合物を静脈内投与し、作用を調べた。投与10分後の膀胱容量の変化を測定した。結果を表1に示す。シクロフォスファミド投与により減少した膀胱容量に対し、それぞれ単独では膀胱容量を増大させない用量の化合物No. 3および塩酸(±)SR48968を併用すると、膀胱容量は増大し、両薬物の併用効果が認められた。

【0295】

【表1】

表1. ウレタン麻酔モルモットの膀胱容量に対するタキキニン NK-1 受容体

アンタゴニストとタキキニン NK-2 受容体アンタゴニストの併用効果

* 膀胱内に注入することで排尿を誘発した。この操作を繰り返し安定した膀胱容量(排尿誘発までに注入された生理食塩水量)を確認後、化合物を静脈内投与し、作用を調べた。投与10分後の膀胱容量の変化を測定した。結果を表2に示す。シクロフォスファミド投与により減少した膀胱容量に対し、それぞれ単独では膀胱容量を増大させない用量の化合物No. 3および塩酸オキシブチニンを併用すると、膀胱容量は増大し、両薬物の併用効果が認められた。

【0298】

【表2】

表2. ウレタン麻酔モルモットの膀胱容量に対するタキキニン NK-1 受容体

アンタゴニストと抗コリン剤塩化オキシブチニンの併用効果

タキキニン ⁷ 投与の有無 (200 mg/kg, i.p.)	薬物、膀胱内投与 (用量, mg/kg)	膀胱容量		
		投与前 (ml)	投与後 (ml)	増加率 (%)
-	-	1.58±0.27	-	-
+	生理食塩水	0.80±0.07	0.58±0.06	-0.7±14.2
+	化合物 No.3 (0.3)	0.86±0.08	0.80±0.09	28.5±12.4
+	塩化オキシブチニン (1)	0.78±0.13	0.78±0.12	8.9±12.4
+	化合物 No.3 (0.3) + 塩化オキシブチニン (1)	0.88±0.12	1.40±0.22	196.7±112.2 *

値は5~7例の平均値±標準誤差を示す。

* P<0.05 (対生理食塩水対照群, グラント検定)

【0299】薬物は溶液 (N,N-dimethylacetamide-polyethylene glycol 400 (V/V, 1:1)) に溶解して静脈内投与した。データは平均値±標準誤差で示した。

【0300】

【発明の効果】NK-1 受容体アンタゴニスト (特に、化合物 (1) もしくはその塩またはそのプロドラッグ) と抗コリン剤またはNK-2 受容体アンタゴニストとを組み合わせる使用することにより、(1) 頻尿、尿失禁、*

* 喘息、慢性閉塞性肺疾患、リュウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安定、
20 躁鬱病、精神分裂病などの疾患に対して優れた治療効果を発揮でき、(2) 抗コリン剤またはNK-2 受容体アンタゴニストを単独投与する場合に比べて、それらの投与量を軽減することができ、(3) 各薬剤が有する副作用を軽減することができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマート ⁷ (参考)
A 61 K 45/06		A 61 K 45/06	
A 61 P 1/06		A 61 P 1/06	
1/08		1/08	
7/12		7/12	
11/00		11/00	
11/06		11/06	
11/14		11/14	
19/02		19/02	
25/04		25/04	
25/18		25/18	
25/22		25/22	
25/24		25/24	
29/00	1 0 1	29/00	1 0 1
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
	1 2 1		1 2 1
// C 07 D 471/14	1 0 2	C 07 D 471/14	1 0 2

F ターム(参考) 4C065 AA04 CC10 DD03 EE03 HH01
JJ01 KK04 LL04 PP03
4C084 AA19 AA20 AA24 MA02 NA05
NA14 ZA031 ZA081 ZA121
ZA181 ZA591 ZA621 ZA661
ZA711 ZA841 ZA961 ZB131
ZB151 ZC022 ZC422 ZC751
4C086 AA01 AA02 CB11 CB14 MA02
MA03 MA04 MA09 NA05 NA14
ZA03 ZA12 ZA18 ZA59 ZA62
ZA66 ZA84 ZA96 ZB13 ZB15
ZC02 ZC42 ZC75
4C206 AA01 AA02 DB22 MA02 MA03
MA04 MA17 NA05 NA14 ZA03
ZA08 ZA12 ZA18 ZA59 ZA62
ZA66 ZA84 ZA96 ZB13 ZB15
ZC02 ZC42 ZC75